

# KNO-manifestaties van Fanconi-anemie: het belang van screenen

R. de Bree, E. Verheij, L. Speleman, M.B. Bierings

## Samenvatting

Fanconi-anemie (FA) is een zeldzame erfelijke ziekte die vooral wordt gekenmerkt door congenitale afwijkingen, een verhoogd risico op beenmergfalen en een verhoogd risico op maligniteiten. Congenitale afwijkingen van het oor en gehoorverlies komen frequent voor bij FA-patiënten. Vroege diagnostiek is belangrijk om een goede taal- en spraakontwikkeling en schoolprestaties mogelijk te maken. Daarnaast hebben FA-patiënten een sterk verhoogd risico op het ontwikkelen van een hoofd-halsplaveiselcarcinoom, vooral in de mondholte. Deze hoofd-halslokalisatie is bij uitstek geschikt voor screening door een KNO-arts/hoofd-halschirurg.

## Trefwoorden

Fanconi-anemie, gehoorverlies, oorafwijkingen, hoofd-halskanker, screening

## Abstract

Fanconi anemia (FA) is a rare disease with congenital abnormalities, an increased risk of bone marrow failure and increased risk of malignancies. Congenital ear abnormalities and hearing loss are frequently observed in FA-patients. Early diagnosis is important for speech development and school. FA-patients also have a highly increased risk of developing head and neck squamous cell carcinoma, particularly in the oral cavity. This site is suitable for screening by an otolaryngologist/head and neck surgeon.

## Keywords

Fanconi anemia; hearing loss; ear abnormalities; head and neck cancer; screening

## Inleiding

Fanconi-anemie (FA) is een zeldzame erfelijke ziekte (1-2:100.000 geboren) die wordt gekenmerkt door congenitale afwijkingen, een verhoogd risico op beenmergfalen, een verhoogd risico op

maligniteiten en verworven (vooral endocrinologische) afwijkingen. FA is zowel klinisch als genetisch zeer heterogeen. FA is een wat ongelukkige benaming voor dit ziektebeeld omdat de ziekte zich zeker niet beperkt tot anemie. Wel staat het beenmergfalen vaak op de voorgrond. De behandeling van het beenmergfalen, met onder andere hematologische stamceltransplantatie, is de afgelopen decennia sterk verbeterd, waardoor de levensverwachting van FA-patiënten sterk is toegenomen. Hierdoor worden ook andere manifestaties van FA duidelijk. Zo zullen meer FA-patiënten uiteindelijk een (hoofd-hals)maligniteit ontwikkelen.<sup>1</sup> In Nederland zijn ongeveer 70 levende FA-patiënten bekend.<sup>2</sup> Door de zeldzaamheid en de heterogene presentatie is het goed denkbaar dat er in Nederland nog FA-patiënten zijn die niet als zodanig zijn gediagnosticeerd.

Manifestaties op het gebied van de keel-, neus-, oorheelkunde zijn onder andere congenitale afwijkingen aan het oor en het gehoororgaan en het verhoogde risico op maligniteiten.<sup>1</sup> Deze zullen in dit artikel verder worden besproken.

## Afwijkingen van oor en gehoor

De congenitale afwijkingen die bij FA horen, zijn zeer variabel en kunnen discreet of zelfs geheel afwezig zijn. Onder deze congenitale afwijkingen bevinden zich afwijkingen van het oor en gehoor. Santos et al.<sup>3</sup> onderzochten retrospectief otologische manifestaties bij 69 FA-patiënten. Bij 13% van deze patiënten werd een stenose van de uitwendige gehoorgang gezien, 6% had een dysmorfe oorschelp en één patiënt van de 69 onderzochte patiënten had een afwijking aan de gehoorbeentjes. Van de 26 patiënten van wie audiometrische gegevens beschikbaar waren, had 31% een conductief gehoorverlies.<sup>3</sup>

Vale et al.<sup>4</sup> rapporteerden over 8 FA-patiënten van wie de otologische en audiologische gegevens werden geanalyseerd. De belangrijkste bevindingen

Universitair Medisch Centrum Utrecht.  
Afd. Hoofd-Hals Chirurgische Oncologie: prof. dr. R. de Bree, KNO-arts/hoofd-halschirurg.  
Afd. KNO: L. Speleman, KNO-arts; E. Verheij, arts-onderzoeker.  
Afd. Kinderhematologie en -oncologie: dr. M.B. Bierings, kinderhematoloog.

**Contactpersoon**  
R. de Bree  
E-mail: r.debree@umcutrecht.nl

waren een stenose van de uitwendige gehoorgang bij 25% en een asymmetrisch bilateraal conductief gehoorverlies bij 50% van deze FA-patiënten.<sup>4</sup>

Otologische manifestaties werden door Kalejaiye et al.<sup>5</sup> prospectief zeer gedetailleerd onderzocht via lichamelijk onderzoek, CT-scan, MRI-scan en audiometrie bij 33 FA-patiënten. Afwijkingen aan oorschelp of uitwendige gehoorgang werden gezien bij 45% van de FA-patiënten. Otomicroscopie was afwijkend bij 66% van de patiënten, waarbij vooral een klein trommelvlies (66%), malformatie van de malleus (57%), een aberrant benig eiland in het trommelvlies (48%), een nauwe externe gehoorgang (32%) en een afwijkend beloop van de chorda tympani (34%) werden gezien. Op radiologische beelden werd bij 6% een nauwe interne gehoorgang gezien, in combinatie met een hypoplastische of afwezige nervus cochlearis. Bij 45% van de FA-patiënten werd gehoorverlies, met name geleidingsverlies (83%), gevonden. Het gehoorverlies was mild (21-40 dB HL) bij 67%, matig (41-70 dB HL) bij 25% en ernstig (> 71 dB HL) bij 8% van de patiënten. Alle FA-patiënten met een afwezige of hypoplastische radius (aanwezig bij 21%) hadden gehoorverlies. Oorafwijkingen waren bijna altijd geassocieerd met gehoorverlies.<sup>5</sup>

In een retrospectief onderzoek naar gehoorafwijkingen bij Nederlandse FA-patiënten werden de toonaudiogrammen van 29 patiënten onderzocht. Bij 55% van de patiënten werd gehoorverlies gevonden: een conductief verlies bij 44%, een perceptief verlies bij 38% en een gemengd verlies bij 19% van de patiënten. Daarnaast waren bij 17 patiënten spraak-in-ruistesten verricht, waarbij resultaat afweek bij 12% en subnormaal was bij 53% van de patiënten. Opvallend was dat de patiënten met een afwijkende of subnormale spraak-in-ruistest in de meeste gevallen geen gehoorverlies hadden.

Zoals bij elk gehoorverlies op jonge leeftijd is het belangrijk dit vroeg te onderkennen vanwege de taal- en spraakontwikkeling en de leerprestaties. Gezien de hoge prevalentie van gehoorverlies en de problemen met spraakverstaan in ruis moet hier extra aandacht voor zijn, naast de gebruikelijke screening bij kinderen met FA. De behandeling is afhankelijk van de eventueel aanwezige gehoor- of ororafwijking. Bij gehoorverlies of een probleem met spraakverstaan in ruis kan voor een conventio-

neel hoorapparaat en/of solo-apparatuur worden gekozen.

## Hoofd-halskanker

Door een verminderd herstel van DNA-schade hebben FA-patiënten een verhoogde kans op het ontwikkelen van maligniteiten, waaronder hematologische maligniteiten, levertumoren en solide tumoren. Solide tumoren komen voornamelijk voor in het hoofd-halsgebied, maar ook in de oesofagus, anus, cervix en vulva. Vooral de verminderde chromosomale stabiliteit en immuundeficiëntie zijn waarschijnlijk belangrijk voor de ontwikkeling van maligniteiten bij FA-patiënten.<sup>6</sup> Vooral graft-versus-hostziekte (GVHZ) en radiotherapie die worden gebruikt bij de conditionering tijdens de stamceltransplantatie, dragen waarschijnlijk bij aan het ontstaan van solide tumoren op jongvolwassen leeftijd, hoewel ook niet-getransplanteerde FA-patiënten dergelijke tumoren kunnen ontwikkelen.<sup>7-10</sup> FA-patiënten die een stamceltransplantatie ondergaan, hebben in vergelijking met FA-patiënten zonder stamceltransplantatie een 4,4 maal grotere kans op het ontwikkelen van solide tumoren, waarbij de leeftijd van manifestatie significant lager is.<sup>9</sup> Door bij conditioneringsschema's te proberen bestraling achterwege te laten, wordt getracht het risico op het ontstaan van solide tumoren te verminderen.<sup>11</sup> Bij FA-patiënten van 40 jaar heeft met name hoofd-halskanker een cumulatieve incidentie van 28%.<sup>12</sup>

Het hoofd-halsplaveiselcarcinoom (HHPCC) dat bij FA-patiënten wordt gezien, verschilt wat betreft frequentie, distributie en klinisch beloop sterk van het HHPCC in de algemene populatie. FA-patiënten hebben een 500-700 grotere kans op het krijgen van HHPCC dan de algemene populatie.<sup>7,12-14</sup> Het cumulatieve risico op HHPCC voor FA-patiënten die de 40-jarige leeftijd bereiken is 14%,<sup>12</sup> en bij een grote meerderheid van hen ontwikkelt HHPCC zich in de mondholte. De uitgesproken voorkeur voor de mondholte zou vroege detectie mogelijk moeten maken. Tweede primaire tumoren worden bij 63% van de FA-patiënten gezien. Zeker nu FA-patiënten ouder worden door betere behandelingsmogelijkheden voor het beenmergfalen neemt het risico op het ontwikkelen van HHPCC toe. Soms is HHPCC op jonge leeftijd de eerste klinische manifestatie. Daarom dienen zeer jonge patiënten met hoofd-halskan-

ker hierop te worden getest, zeker als zij heftige bijwerkingen op chemotherapie hebben. HHPCC wordt bij FA-patiënten gediagnosticeerd op een leeftijd van 20-40 jaar, hoewel het ook bij een patiënt van 11 jaar is beschreven.<sup>1</sup>

Naast roken en het gebruik van alcohol kan bij FA-patiënten het humaan papillomavirus (HPV) een rol spelen bij het ontstaan van HHPCC. Hoewel HPV vaker aanwezig is in de mondholte van FA-patiënten, is er geen eenduidig verhoogde frequentie van dit virus in het HHPCC van FA-patiënten gevonden.<sup>15-18</sup> Laboratoriumstudies tonen dat mutaties van genen die zijn betrokken bij FA de vatbaarheid voor HPV-geïnduceerde carcinogenese verhogen.<sup>19</sup> De immunosuppressie die hoort bij het beenmergfalen en de onderliggende genetische instabiliteit maken dat FA predisponeert voor virale infecties. Het patroon van tweede primaire tumoren bij FA-patiënten vertoont gelijkenis met dat van HPV-geassocieerde HHPCC in de algemene populatie.<sup>20</sup>

Doordat het gezonde weefsel zeer gevoelig is voor DNA-schade kunnen chemotherapie en radiotherapie vaak tot zeer ernstige complicaties leiden. Chemotherapie, in het bijzonder cisplatine, dient te worden vermeden vanwege de forse bijwerkingen, die soms leiden tot overlijden. Bovendien kan door cisplatine het eventuele gehoorverlies verergeren. Er is een succesvolle behandeling beschreven met cetuximab, een monoklonaal antilichaam dat is gericht tegen de epidermale groeifactor receptor (EGFR).<sup>21</sup> Radiotherapie moet vaak worden aangepast en dient zo veel mogelijk te worden vermeden. Daarom is chirurgie doorgaans de behandeling van keuze. Detectie van maligniteiten in het hoofd-halsgebied dient dus zo vroeg mogelijk plaats te vinden, om andere behandelingen dan chirurgie niet nodig te hebben voor een curatie. Aangezien verreweg de meeste hoofd-halstumoren in de mondholte zijn gelokaliseerd en de behandeling van mondholtecarcinomen bij voorkeur primair chirurgisch is, zou radiotherapie veelal niet nodig moeten zijn bij de behandeling van HHPCC bij FA-patiënten. Beenmergfalen kan invloed hebben op de behandeling en het herstel. Ondanks agressieve behandeling lijken de behandelresultaten van HHPCC bij FA-patiënten slechter te zijn dan bij de algemene populatie.

Er zijn niet alleen enkele losse patiëntbeschrijvingen beschikbaar, er zijn ook enkele series van FA-patiënten met een HHPCC beschreven. Bij 13 van de 134 (10%) FA-patiënten die een stamceltransplantatie hadden ondergaan, vonden Masserot et al.<sup>22</sup> HHPCC, voornamelijk in de mondholte (85%) en dan vooral in een vroeg T-stadium (62%). De gemiddelde leeftijd was 20,6 jaar. Al deze patiënten hadden een GVHZ, rookten niet en gebruikten geen alcohol. De mediane overleving na de diagnose HHPCC was slechts zes maanden (spreiding 2-46 maanden).<sup>22</sup>

Kutler et al.<sup>23</sup> beschreven een cohort van 35 FA-patienten bij wie een HHPCC werd gediagnosticeerd. De leeftijd bij deze diagnose varieerde van 14 tot 48 jaar, met een gemiddelde van 32 jaar. De meest voorkomende tumorlokalisatie was de mondholte (74%) en dan vooral de tong (53% van de mondholtecarcinomen). Overige lokalisaties waren de larynx (17%), orofarynx (3%) en oesofagus (3%). Eén patiënt (3%) had een halskliermetastase van onbekende primaire tumor. Van deze hoofd-halstumoren was 59% al in een vergevorderd stadium. Ondanks dat de 16 patienten die met (adjuvante) radiotherapie werden behandeld een lagere dosis kregen, ontwikkelde 56% een ernstige mucositis, 50% hematologische afwijkingen en 50% ernstige dysfagie. Als gevolg hiervan konden slechts 11 van deze 16 patiënten het geplande bestralingsschema volbrengen. De drie patiënten die werden behandeld met klassieke chemotherapie kregen ernstige bijwerkingen, terwijl de drie patiënten die cetuximab kregen duidelijk minder bijwerkingen hadden. Een tweede primaire tumor werd gediagnosticeerd bij 48% van de FA-patiënten met een HHPCC, van wie 17% meer dan twee primaire tumoren had. Deze tumoren waren gelokaliseerd in cervix, anus, vulva, hoofd-hals en huid. Van de 35 FA-patiënten overleden 30 (86%) patiënten binnen 10 jaar, van wie 16 (64%) als gevolg van hoofd-halskanker. De ziektevrije vijfjaarsoverleving, de ziektespecifieke overleving en de algehele overleving waren respectievelijk 43%, 47% en 39%.<sup>23</sup>

Het risico op het ontwikkelen van hoofd-halskanker kan waarschijnlijk worden verminderd door niet te roken, geen alcohol te gebruiken, goede mondhygiëne toe te passen en te vaccineren voor HPV. Goede mondhygiëne kan nog worden bemoeilijkt door een verminderde speekselproductie, die bij FA-patiënten is beschreven.

Alcoholhoudende mondspoelingen moeten worden ontmoedigd. HPV-vaccinatie wordt geadviseerd aan zowel mannelijke als vrouwelijke FA-patiënten. Daarnaast dienen FA-patiënten regelmatig te worden gescreend op hoofd-halskanker door middel van KNO-onderzoek. De richtlijn van de Stichting Kinderoncologie Nederland schrijft inspectie en palpatie van de mondholte en orofarynx met flexibele laryngoscopie voor.<sup>1</sup> Aangezien HHPCC al op jonge leeftijd kan ontstaan, wordt geadviseerd FA-patiënten vanaf de leeftijd van 10 jaar elke drie maanden te laten controleren door een KNO-arts met ervaring in de oncologie. In Nederland gebeurt dit in de NWHHT-centra (NWHHT: Nederlandse Werkgroep Hoofd-HalsTumoren). Bij suspecte afwijkingen dient laagdrempelig een biopsie te worden genomen. Om invasieve biopsies te voorkomen wordt ook onderzocht of uitstrijkjes van verdachte (oppervlakkige) laesies uitsluitsel geven over de aard (maligne of benigne) van de afwijking.<sup>24</sup>

FA-patiënten hebben vaak slijmvliesafwijkingen in de mondholte, ook als zij geen stamceltransplantatie hebben ondergaan. Bij 44% van deze patiënten worden slijmvliesafwijkingen gevonden, voornamelijk traumatische (25%) en leukoplakische (12%). Bij een groep van vergelijkbare leeftijd was het percentage voor slijmvliesafwijkingen 10% en voor leukoplakie 0,01%.<sup>25</sup> Bij 42% van de FA-patiënten werden na stamceltransplantatie slijmvliesafwijkingen passend bij een chronische GVHZ gezien, waarvan 95% hyperkeratotische witte plaques. Het onderscheid tussen GVHZ en (pre-)maligne slijmvliesafwijkingen is vaak moeilijk te maken.<sup>26</sup> FA-patiënten hebben frequent leukoplakieachtige afwijkingen die wisselen in grootte. Bij duidelijke progressie moet van dergelijke afwijkingen een biopsie worden genomen. Een ervaren onderzoeker kan het onderscheid beter maken en minder achteraf onnodige biopsies nemen.

Daarnaast wordt FA-patiënten zelfonderzoek van de mondholte geadviseerd, omdat het goedkoop en niet-invasief is. Hoewel de meeste patiënten rapporteren dit eenvoudig te vinden, doet maar 25% van deze patiënten het onderzoek sufficient. Ondanks dat de accuraatheid hiervan bij FA-patiënten beperkt is (43%), kan zelfonderzoek bijdragen aan secundaire preventie van HHPCC.<sup>27</sup> Naast moleculair-biologische screening met behulp van uitstrijkjes<sup>24</sup> zijn nieuwe visuele technieken

ontwikkeld om de vroegdiagnostiek van maligne slijmvliesafwijkingen te verbeteren.<sup>28</sup> Deze technieken moeten echter nog verder worden onderzocht.

## Zorg voor FA-patiënten in Nederland

De meeste FA-patiënten in Nederland worden behandeld in academische ziekenhuizen en kindziekenhuizen. De Stichting Kinderoncologie Nederland (SKION), een landelijk samenwerkingsverband van de afdelingen Kinderoncologie van de academische ziekenhuizen, heeft in 2007 de Nederlandse FA-behandelrichtlijn uitgebracht.<sup>1</sup> Nederland kent een actieve patiëntenvereniging die onderdeel is van de Vereniging Ouders, Kinderen en Kanker. In 2011 is onder Nederlandse FA-patiënten een enquête afgenomen, waaruit bleek dat een aanzienlijk deel van de patiënten suboptimale zorg ontving. Zo werd driemaandelijkse screening op hoofd-halstumoren slechts verricht bij 42% van de respondenten ouder dan 10 jaar. De transitie van patiënten naar volwassenzorg verliep meestal moeizaam. Het merendeel (84%) van de respondenten vond dat de zorg in één of twee gespecialiseerde centra moet plaatsvinden.<sup>2</sup>

## Conclusie

Congenitale afwijkingen van het oor en gehoorverlies komen frequent voor bij FA-patiënten. Vroege diagnostiek, mogelijk uitgebreider dan de screening bij de algehele bevolking, is nodig om een goede taal- en spraakontwikkeling en schoolprestaties mogelijk te maken. Daarnaast hebben FA-patiënten een sterk verhoogd risico op het ontwikkelen van een hoofd-halsplaveiselcarcinoom, vooral in de mondholte. Deze hoofd-halslokalisatie is bij uitstek geschikt voor screening door een KNO-arts/hoofd-halschirurg. Hoewel andere slijmvliesafwijkingen in de mondholte, zoals die passend bij GVHZ, sterk kunnen lijken op (pre)maligne afwijkingen, moet het mogelijk zijn om HHPCC in een vroeg stadium te diagnosticeren, zodat met een chirurgische behandeling kan worden volstaan. Door adequate chirurgische behandeling moet dan radiotherapie en zeker ook chemotherapie, waar FA-patiënten overgevoelig voor zijn, kunnen worden voorkomen. Gecentraliseerde multidisciplinaire zorg voor een zeldzame aandoening als FA is gewenst.

## Referenties

1. [https://www.skion.nl/workspace/uploads/fanconi\\_anemie\\_skiondefinitiefsept07drukker12-2007-1-.pdf](https://www.skion.nl/workspace/uploads/fanconi_anemie_skiondefinitiefsept07drukker12-2007-1-.pdf)
2. Smetsers SE, Takkenberg JJ, Bierings MB. Zorg voor patiënten met een zeldzame ziekte. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2014;158:A7960.
3. Santos F, Selesnick SH, Glasgold RA. Otologic manifestations of Fanconi anemia. *Otol Neurotol.* 2002;23:873-5.
4. Vale MJ, Dinis MJ, Bini-Antunes M, et al. Audiologic abnormalities of Fanconi anaemia. *Acta Otolaryngol.* 2008;128:992-6.
5. Kalejaiye A, Giri N, Brewer CC, et al. Otologic manifestations of Fanconi anemia and other inherited bone marrow failure syndromes. *Pediatr Blood Cancer.* 2016 Jul 18. doi: 10.1002/pbc.26155. [Epub ahead of print]
6. Kaplan MJ, Sabio H, Wanebo HJ, et al. Squamous cell carcinoma in the immunosuppressed patient: Fanconi's anemia. *Laryngoscope* 1985;95:771-5.
7. Rosenberg PS, Greene MH, Alter BP. Cancer incidence in persons with Fanconi anemia. *Blood* 2003;101:822-6.
8. Alter BP, Greene MH, Velazquez I, et al. Cancer in Fanconi anemia. *Blood* 2003;101: 2072-3.
9. Rosenberg PS, Socie G, Aler BP, et al. Risk of head and neck squamous cell carcinoma and death in patients with Fanconi anemia who did and did not receive transplants. *Blood* 2005;105:67-73.
10. Guardiola P, Socié G, Li X, et al. Acute Graft-versus-Host Disease in patients with Fanconi anemia or acquired aplastic anemia undergoing bone marrow transplantation from HLA-identical sibling donors: risk factors and influence on outcome. *Blood* 2004;103:73-7.
11. Tan PL, Wagner JE, Auerbach AD, et al. Successful engraftment without radiation after fludarabine-based regimen in Fanconi anemia patiënten undergoing genotypically identical donor hematopoietic cell transplantation. *Pediatr Blood Cancer.* 2006;46:630-6.
12. Kutler DI, Singh B, Satagopan J, et al. A 20-year perspective on the International Fanconi Anemia Registry (IFAR). *Blood* 2003;101:1249-56.
13. Alter BP. Cancer in Fanconi anemia, 1927-2001. *Cancer* 2003;97:425-40.
14. Kutler DI, Auerbach AD, Satagopan J, et al. High incidence of head and neck squamous cell carcinoma in patients with Fanconi anemia. *Arch Otol Head Neck Surg.* 2003;192:1106-12.
15. Kutler DI, Wreesmann VB, Goberdhan A, et al. (2011) Human papillomavirus DNA and p53 polymorphisms in squamous cell carcinomas from Fanconi anemia patients. *J Natl Cancer Inst.* 2003;95:1718-21.
16. van Zeeburg HJ, Snijders PJ, Wu T, et al. Clinical and molecular characteristics of squamous cell carcinomas from Fanconi anemia patients. *J Natl Cancer Inst.* 2008;100:1649-53.
17. de Araujo MR, Rubira-Bullen IR, Santos CF, et al. High prevalence of oral human papillomavirus infection in Fanconi anemia patients. *Oral Dis.* 2011;17:572-6.
18. Sauter SL, Wells SI, Zhang X, et al. Oral human papillomavirus is common in individuals with Fanconi anemia. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2015;24:864-72.
19. Park JW, Pitot HC, Strati K, et al. Deficiencies in the Fanconi anemia DNA damage response pathway increase sensitivity to HPV-associated head and neck cancer. *Cancer Res.* 2010;70:9959-68.
20. Morris LG, Sikora AG, Patel SG, et al. Second primary cancers after an index head and neck cancer: subsite-specific trends in the era of human papillomavirus associated-oro-pharyngeal cancer. *J Clin Oncol.* 2011;29:739-46.
21. Wong WM, Parvathaneni U, Jewell PD, et al. Squamous cell carcinoma of the oral tongue in a patient with Fanconi anemia treated with radiotherapy and concurrent cetuximab: a case report and review of the literature. *Head Neck* 2013;35:E292-8.
22. Masserot C, Peffault de Latour R, Rocha V, et al. Head and neck squamous cell carcinoma in 13 patients with Fanconi anemia after hematopoietic stem cell transplantation. *Cancer* 2008;113:3315-22.
23. Kutler DI, Patel KR, Auerbach AD, et al. Natural history and management of Fanconi anemia patients with head and neck cancer: A 10-year follow-up. *Laryngoscope* 2016;126:870-9.
24. Smetsers SE, Velleuer E, Dietrich R, et al. Noninvasive molecular screening for oral precancer in Fanconi anemia patients. *Cancer Prev Res (Phila).* 2015;8:1102-11.
25. Grein Cavalcanti L, Lyko KF, Araújo RL, A, et al. Oral leukoplakia in patients with Fanconi anaemia without hematopoietic stem cell transplantation. *Pediatr Blood Cancer.* 2015;62:1024-6.
26. Grein Cavalcanti L, Fuentes Araújo RL, Bonfim C, et al. Oral manifestations compatible with chronic graft-versus-host disease in patients with Fanconi anemia. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015;21:275-80.
27. Furquim CP, Pivovar A, Cavalcanti LG, et al. Mouth self-examination as a screening tool for oral cancer in a high-risk group of patients with Fanconi anemia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2014;118:440-6.
28. Nagi R, Reddy-Kantharaj YB, Rakesh N, et al. Efficacy of light based detection systems for early detection of oral cancer and oral potentially malignant disorders: Systematic review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2016;21:e447-55.

### Belangenverstrengeling/financiële ondersteuning

De auteurs verklaren dat er geen sprake is van belangenverstrengeling.

Dit artikel is gebaseerd op een voordracht gehouden op de Fanconi-anemie Familiedag op 1 oktober 2016.